

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) -

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :<br><b>A61L 31/14, 31/16, 31/02</b>  |  | A1   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/25841</b><br>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>11. Mai 2000 (11.05.00)</b> |
| (21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP99/08346</b>  |  | (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). |  |
| (22) Internationales Anmeldedatum: <b>2. November 1999 (02.11.99)</b>   |  |  |  |
| (30) Prioritätsdaten:<br>198 50 352.0 2. November 1998 (02.11.98) DE<br>198 55 421.4 1. Dezember 1998 (01.12.98) DE<br>199 07 006.7 18. Februar 1999 (18.02.99) DE<br>199 10 188.4 9. März 1999 (09.03.99) DE   |  |  |  |
| (71)(72) Anmelder und Erfinder: <b>BRANDAU, Wolfgang [DE/DE]; Platanenweg 7, D-48161 Münster (DE). FISCHER, Alfons [DE/DE]; Fischlaker Höfe 56, D-45239 Essen (DE). SAWITOWSKI, Thomas [DE/DE]; Isenbergstrasse 43, D-45130 Essen (DE). SCHMID, Gunter [DE/DE]; Klippe 39 b, D-42555 Velbert (DE).</b>  |  | Veröffentlicht<br><i>Mit internationalem Recherchenbericht.<br/>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>  |  |
| (74) Anwälte: <b>GESTHUYSEN, Hans, Dieter usw.; Postfach 10 13 54, D-45013 Essen (DE).</b>  |  |  |  |
| (54) Title: IMPLANT WITH CAVITIES CONTAINING THERAPEUTIC AGENTS   |  |  |  |
| (54) Bezeichnung: IMPLANTAT MIT HOHLRÄUMEN, DIE THERAPEUTISCHE MITTEL ENTHALTEN   |  |  |  |
| (57) Abstract   |  |  |  |
| <p>The invention relates to an implant and a method for the production of an implant. The implant has a covering layer that is preferably made of aluminium oxide and provided with uniform cavities and separate openings on the surface side of the covering layer in order to receive a therapeutic agent which can be released according to requirements when the implant is in place.</p>  |  |  |  |
| (57) Zusammenfassung  |  |  |  |
| <p>Es werden ein Implantat und Verfahren zur Herstellung eines Implantats vorgeschlagen. Das Implantat weist eine vorzugsweise aus Aluminiumoxid bestehende Deckschicht auf, die mit gleichförmigen Hohlräumen und separaten Öffnungen zur Oberfläche der Deckschicht zur Aufnahme eines therapeutischen Mittels versehen ist, das im implantierten Zustand bedarfsweise wieder abgegeben wird.</p>   |  |  |  |
| <p>The diagram illustrates a cross-section of an implant. It consists of several layers: a top layer with diagonal hatching (9), a middle layer with vertical hatching (8), and a bottom layer with horizontal hatching (7). Within the middle layer, there are numerous small circular features (12) arranged in a grid pattern. Several lines (10, 11, 13, 14) point to specific parts of the implant, such as the top surface, the bottom support, and the internal cavity structures.</p> |  |  |  |

***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                   |    |   |    |                                |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                           | LS | Lesotho   | SI | Slowenien                      |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                          | LT | Litauen   | SK | Slowakei                       |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                        | LU | Luxemburg                                       | SN | Senegal                        |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                             | LV | Lettland  | SZ | Swasiland                      |
| AZ | Aserbaidschan                | GB | Vereinigtes Königreich            | MC | Monaco  | TD | Tschad                         |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                          | MD | Republik Moldau                                 | TG | Togo                           |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                             | MG | Madagaskar                                      | TJ | Tadschikistan                  |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                            | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                   |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                      | ML | Mali  | TR | Türkei                         |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                            | MN | Mongolei  | TT | Trinidad und Tobago            |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                            | MR | Mauritanien                                     | UA | Ukraine                        |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                            | MW | Malawi  | UG | Uganda                         |
| BY | Belarus                      | IS | Island                            | MX | Mexiko  | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                           | NE | Niger   | UZ | Usbekistan                     |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                             | NL | Niederlande                                     | VN | Vietnam                        |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                             | NO | Norwegen  | YU | Jugoslawien                    |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                       | NZ | Neuseeland                                      | ZW | Zimbabwe                       |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen   |    |                                |
| CM | Kamerun                      | KR | Republik Korea                    | PT | Portugal  |    |                                |
| CN | China                        | KZ | Kasachstan                        | RO | Rumänien  |    |                                |
| CU | Kuba                         | LC | St. Lucia                         | RU | Russische Föderation                            |    |                                |
| CZ | Tschechische Republik        | LI | Liechtenstein                     | SD | Sudan   |    |                                |
| DE | Deutschland                  | LK | Sri Lanka                         | SE | Schweden  |    |                                |
| DK | Dänemark                     | LR | Liberia                           | SG | Singapur  |    |                                |
| EE | Estland                      |    |                                   |    |   |    |                                |

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Implantat gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1 und Verfahren zur Herstellung eines Implantats gemäß dem 5 Oberbegriff des Anspruchs 25, 29 bzw. 30.

Hier ist unter dem Begriff "Implantat" zunächst im engeren Sinne ein in den Körper eines Tieres oder eines Menschen zumindest vorübergehend einzusetzendes Element, das beispielsweise therapeutische, Stütz- und/oder Gelenkfunktionen ausüben kann, wie temporäre Implantate, beispielsweise so- 10 genannte "Seeds", oder Stents zur Tumorbehandlung bzw. -therapie, Tracheal-Stents und dgl., zu verstehen. Im weiteren Sinne sind hierunter jedoch auch mit dem Körper von außen, insbesondere vorübergehend in Kontakt bringbare Elemente o. dgl. zu verstehen.

15 Implantate in Form von Stents werden beispielsweise zur Abstützung aufgeweiteter Gefäße eingesetzt. Diese röhrenförmigen Einsätze werden nach der Aufweitung verengter Gefäße eingeführt und anschließend radial aufgeweitet, so daß die Stents die Gefäßwandungen innenseitig abstützen.

20 Die Stents wachsen innerhalb von etwa ein bis drei Monaten in die Gefäßwände ein. Zur Vermeidung eines überschießenden Wachstums der Gefäßwände nach innen, was zu einer Restenose, also einer Wiederverengung, führen kann, hat sich eine lokale radioaktive Bestrahlung der Gefäßwände bewährt. Hierfür bieten sich die nachfolgenden Möglichkeiten an.

25 Erstens, es wird ein mit einer radioaktiven Flüssigkeit gefüllter Ballonkatheter eingesetzt. Da der Ballonkatheter im expandierten Zustand das Gefäß zumindest teilweise verschließt, ist der Kontakt mit der Gefäßwand und damit der Einsatz des Ballonkatheters zeitlich sehr stark limitiert. Um lokal eine wirk- 30 same Dosis erreichen zu können, müssen daher sehr große Aktivitätsmengen eingesetzt werden, was zu strahlenschutztechnischen Problemen führt. Zu- dem ist das Risiko für den Patienten bei einem mechanischen Versagen des Ballons sehr hoch.

35

Zweitens, es kann eine umschlossene Strahlquelle über einen Katheter eingeführt werden. Auch hier müssen wegen der begrenzten Verweildauer des Katheters in dem Gefäß große Aktivitätsmengen angewendet werden, die einen hohen strahlenschutztechnischen Aufwand erfordern. Darüber hinaus besteht hier das Problem der Zentrierung der Strahlquellen.

Drittens, es können radioaktive Stents eingesetzt werden. Hierdurch werden die vorgenannten Probleme und Risiken vermieden, und die gewünschte bzw. wirksame Dosis kann mit geringen Radioaktivitätsmengen über eine verlängerte Expositionszeit erreicht werden.

Im letzten Fall, also zur radioaktiven Ausführung der Stents, ist es bereits bekannt, eine Ionenimplantation vorzunehmen. Hierbei wird radioaktiver Phosphor (<sup>32</sup>P) in vorhandene Stent-Oberflächen mittels eines Ionenstrahls implantiert. Weiter ist es bekannt, Nickel-Titan-Stents in einem Zyklotron o. dgl. mit Protonen zu beschießen, um das in gebräuchlichen Nickel/Titan-Legierungen enthaltene Titan zu radioaktivem Vanadium (<sup>48</sup>V) zu aktivieren.

Sowohl die Ionenimplantation als auch die Protonenaktivierung zeichnen sich durch einen hohen technischen Aufwand aus, d. h. die Stents können praktisch nur in "Einzelanfertigung" hergestellt werden. Außerdem sind beide Methoden bislang auf wenige Herstellungsorte und wenige Radionuklide beschränkt.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents sieht vor, daß radioaktives Rhenium elektrochemisch auf den Stent-Oberflächen abgeschieden und anschließend mit einer Goldschicht als Schutzschicht überdeckt wird. Hier besteht, wie bei allen Mehrschichtaufbauten die Gefahr einer Segmentierung, d. h. eines Ablösens, die gerade bei Stents aufgrund der Verformung bei der radialen Aufweitung im Gefäßinneren sehr hoch ist. Selbst wenn sich nur die Schutzschicht löst oder evtl. unvollständig aufgebraucht worden ist, besteht die Gefahr, daß das dann großflächig freiliegende radioaktive Rhenium teilweise im Blut gelöst und an andere Körperstellen mit unerwünschten Folgen transportiert werden kann.

Außerdem kann es sinnvoll sein, Medikamente möglichst lokal wirken zu lassen, um zum Beispiel eine Abstoßung des Implantats zu verhindern oder beispielsweise eine lokale Tumorbehandlung durchzuführen.

- 5 Aus der zur EP – A – 0 875 218 korrespondierenden CA – A – 2,235,031, die den Ausgangspunkt der vorliegenden Erfindung bildet, ist bereits ein Stent bekannt, der in einer Ausführungsform einen nicht porösen Träger mit einer porösen Deckschicht aufweist. Die poröse Deckschicht ist aus gesinterten Metallpartikeln gebildet. Ein Medikament bzw. therapeutisches Mittel ist in den Poren der porösen Deckschicht aufgenommen und kann, wenn die poröse Deckschicht von einer beispielsweise auflösbarer oder durchlässiger Abdeckschicht überdeckt ist, im implantieren Zustand von dem Stent wieder abgegeben werden. Ggf. kann auch ein radioaktives Material als Medikament eingesetzt werden.
- 10
- 15 Bei dem bekannten Stent ist nachteilig, daß die gesinterten Metallpartikel der porösen Deckschicht sehr ungleichmäßige, undefinierte Poren bilden. Im Falle eines abzugebenden Medikaments wird dementsprechend nur ein verhältnismäßig undefiniertes Abgabeverhalten erreicht.
- 20 Wenn ein radioaktives Material in den Poren der Deckschicht aufgenommen wird, besteht die Gefahr, daß aufgrund der unregelmäßigen Poren mit undefinierten Öffnungen das radioaktive Material unkontrolliert und ungewollt entweicht. Die optional vorgesehene Beschichtung der Deckschicht bietet diesbezüglich keinen ausreichenden Schutz.
- 25
- 30 Die Festigkeit und mechanische Belastbarkeit der aus zusammengesinterten Metallpartikeln gebildeten Deckschicht sind insbesondere bei einer Verformung des Stents nicht sehr gut. Insbesondere besteht die Gefahr, daß sich zumindest einzelne Metallpartikel aus der Deckschicht lösen. Zudem besteht die Gefahr einer Segmentierung der Deckschicht, insbesondere beim radialen Aufweiten des Stents. Hierbei besteht jeweils die Gefahr, daß beispielsweise der Blutkreislauf Teile der Deckschicht an andere Körperstellen mit unerwünschten Folgen transportiert. Dieses Risiko ist besonders hoch bei Einsatz

von radioaktivem Material, das als Medikament bzw. therapeutisches Mittel in der porösen Deckschicht fixiert bleiben sollte.

Außerdem steht bei metallischen Implantaten insbesondere Nickel im Verdacht, ein übermäßiges Zellwachstum, insbesondere im Bereich um ein eingesetztes Implantat herum, zumindest zu fördern. Weitere Metalle, die ebenfalls von Körperflüssigkeiten, wie Blut, aus Metalloberflächen – wenn auch nur in geringem Maße – gelöst werden können, werden außerdem zunehmend für unerwünschte Folgen oder zumindest nicht überschaubare Reaktionen im Körper verantwortlich gemacht. Insofern ist die große Fläche der Metallpartikel der porösen Deckschicht des bekannten Stents, die mit Körperflüssigkeiten oder in die poröse Deckschicht hineinwachsendes Körpergewebe in Kontakt treten kann, besonders nachteilig. Das Aufbringen von beispielsweise keramischen Deckschichten oder Überzügen auf Metalloberflächen von Implantaten ist jedoch bereits bekannt, beispielsweise aus DE – A – 43 11 772, DE – A – 40 40 850, DE – A – 32 41 589 oder EP – A – 0 520 721.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Implantat und Verfahren zur Herstellung eines Implantats bereitzustellen, so daß ein insbesondere als Stent ausgebildetes Implantat verhältnismäßig einfach herstellbar ist, wobei insbesondere die vorgenannten Nachteile des Standes der Technik vermieden bzw. zumindest minimiert werden können und wobei ein therapeutisches Mittel vom Implantat aufnehmbar und – falls gewünscht – im implantierten Zustand lokal wieder abgebar ist, und insbesondere so daß das Implantat, insbesondere ein Stent, eine sichere Fixierung von Radionukliden auf bzw. in der Oberfläche ermöglicht.

Die obige Aufgabe wird durch ein Implantat gemäß Anspruch 1 oder ein Verfahren gemäß Anspruch 25, 29 oder 30 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Insbesondere weist die Deckschicht eine Vielzahl von definierten Hohlräumen mit separaten Öffnungen zur Oberfläche der Deckschicht zur Aufnahme mindestens eines therapeutischen Mittels auf. Unter dem Begriff "Hohlräume"

sind hier auch definierte Fehlstellen in Kristallgefügen oder dergleichen zu verstehen, die zur Aufnahme eines therapeutischen Mittels geeignet sind.

5 Durch die Ausbildung definierter und insbesondere voneinander getrennter Hohlräume in der Deckschicht sind im Gegensatz zum Stand der Technik sehr genaue Mengen eines therapeutischen Mittels in die Hohlräume einlagerbar, in den Hohlräumen bei Bedarf fixierbar und - falls gewünscht - im implantierten Zustand unter definierten Bedingungen, wie mit einer gewünschten Abgaberate, wieder abgebbar.

10 Unter dem Begriff "therapeutisches Mittel" sind in der vorliegenden Patentanmeldung Medikamente im weitesten Sinne, gegebenenfalls auch radioaktives Material oder sonstige therapeutische Stoffe zu verstehen. Insbesondere kommen auch alle in der EP – A – 0 875 218 genannten, als "medication" bezeichneten therapeutischen Mittel bzw. Rezeptoragonisten, Rezeptorantagonisten, Enzyminhibitoren, Neurotransmitter, Zytostatika, Antibiotika, Hormone, Vitamine, Stoffwechselsubstrate, Antimetabolite, Diuretika und dergleichen als therapeutisches Mittel in Betracht.

15 20 Außerdem ist ein vorschlagsgemäßes Implantat mit einem Träger und einer Deckschicht versehen, wobei die Deckschicht vorzugsweise zumindest im wesentlichen aus Metalloxid und/oder keramischem Material besteht. Insbesondere besteht die Deckschicht im wesentlichen aus Aluminium-, Magnesium-, Tantal-, Eisen- und/oder Titanoxid. Eine derartige Deckschicht ist verhältnismäßig einfach herstellbar, beispielweise durch elektrolytische Abscheidung und Oxidierung, und bildet eine hochgradig chemisch und mechanisch stabile, insbesondere sehr dichte Beschichtung des Trägers. Diese Beschichtung kann zumindest weitgehend ein (ionisches) Lösen von Nickel oder anderen Metallen aus dem Träger verhindern. So kann ein durch die gelösten 25 30 Metalle induziertes übermäßiges Zellwachstum in der Umgebung bzw. in dem Anlagebereich des Implantats zumindest minimiert werden.

35 Eine einfache Ausbildung der Hohlräume in der Deckschicht wird vorzugsweise durch anodische Oxidierung einer Oberflächenschicht, die Teile des Trägers oder einer darauf abgeschiedenen Beschichtung sein kann, erreicht.

So lassen sich auf einfache Weise gleichförmige Hohlräume definierter Dimensionen ausbilden. Eine sehr einfache Herstellung von hochgradig gleichförmigen Hohlräumen wird vorzugsweise dadurch ermöglicht, daß als Deckschicht eine Aluminiumoxidschicht elektrolytisch auf der Fläche Oberfläche des Trägers gebildet wird. Bei einer derartigen künstlichen Oxidierung von Aluminium (Anodisierung) können in Abhängigkeit von der angelegten Spannung definierte Hohlräume gebildet werden. Neben Aluminiumoxid eignen sich hierfür insbesondere alle sogenannten Ventilmalloxide, beispielsweise Titan- und Wolframoxide. Darüber hinaus kommt auch Magnesium-  
10 oxid in Betracht.

Durch Variation der elektrischen Spannung bei der Anodisierung können der Durchmesser der Hohlräume und die Flächendichte der Hohlräume, d. h. die Anzahl der Hohlräume pro Fläche, variiert werden. Die Länge der Hohlräume hängt von der Dauer der Anodisierung ab. Folglich kann die Form der Hohlräume in weiten Bereichen gesteuert werden, so daß eine beispielsweise im Hinblick auf ein gewünschtes Abgabeverhalten (Abgabegeschwindigkeit, Abgabemenge) optimierte Form der Hohlräume auf einfache Weise realisierbar ist. Beispielsweise sind die Hohlräume zumindest im wesentlichen röhrenartig ausgebildet und erstrecken sich von der Oberfläche der Deckschicht im wesentlichen senkrecht in das Innere der Deckschicht, wobei der Querschnitt der Hohlräume und/oder deren Öffnung im Durchmesser bzw. in der Fläche abschnittsweise reduziert sind, um gewünschte Eigenschaften zu erhalten.  
15

Je nach Anwendungsfall und Bedarf können auch mehrere therapeutische Mittel von den Hohlräumen aufgenommen sein, die beispielsweise nacheinander und/oder mit unterschiedlicher Abgabegeschwindigkeit im implantierten Zustand wieder abgegeben werden. So können beispielsweise therapeutische Mittel unterschiedlicher Molekülgröße in unterschiedlich, angepaßt dimensionierten Hohlräumen der Deckschicht des Implantats aufgenommen sein. Bei Bedarf ist es auch möglich, die Hohlräume bzw. deren Öffnungen zur Oberfläche der Deckschicht hin im Verhältnis zu den üblicherweise in Körperflüssigkeiten, wie im Blut, befindlichen Bestandteilen, insbesondere Proteinen, klein auszubilden mit der Folge, daß ein ansonsten auftretendes  
20 Lösen bzw. Auswaschen des in den Hohlräumen befindlichen therapeuti-  
25  
30  
35

- schen Mittels durch makromolekulare Blutbestandteile oder dergleichen nicht auftritt, da diese nicht in die Hohlräume eindringen können.
- Die Integration der Hohlräume in die Deckschicht des Trägers ermöglicht 5 einen verhältnismäßig dünnen Aufbau mit dementsprechend geringer Neigung zur Segmentierung, also einen Aufbau mit günstigen mechanischen Eigenschaften.
- Die Ausbildung der Hohlräume an bestimmten Stellen mit verhältnismäßig 10 geringer Flächenausdehnung relativ zur Flächenausdehnung der Deckschicht führt zu dem Vorteil, daß die mechanischen Eigenschaften der Deckschicht im wesentlichen nur von dem Material der Deckschicht und nicht von dem therapeutischen Mittel oder dergleichen in den Hohlräumen abhängen. Dementsprechend werden einerseits der Einsatz von einer hinsichtlich 15 der gerade bei Stents großen mechanischen Beanspruchung optimierten Deckschicht und andererseits die Verwendung von hinsichtlich der Behandlung optimal geeigneten, therapeutischen Mitteln ermöglicht.
- Grundsätzlich können die Hohlräume untereinander verbunden sein. Vorzugsweise sind die Hohlräume jedoch gerade im Hinblick auf eine niedrige Bauhöhe bzw. Dicke der Deckschicht getrennt voneinander ausbildet. 20
- Insbesondere bei getrennter Ausbildung der Hohlräume ist es möglich, ein 25 therapeutisches Mittel oder mehrere therapeutische Mittel in den Hohlräumen in unterschiedlicher Konzentration bzw. Menge oder mit unterschiedlichem Abgabeverhalten anzurufen, um beispielsweise eine gewünschte zeitlich und/oder räumlich inhomogene Dosisverteilung mit beispielsweise an den Enden eines Stents erhöhter Dosis zu erreichen.
- Das Einbringen des therapeutischen Mittels und/oder von Komplexbildnern 30 bzw. Bindungspartnern in die Hohlräume erfolgt vorzugsweise dadurch, daß die Hohlräume der Deckschicht evakuiert und anschließend das therapeutische Mittel oder die Komplexbildner bzw. Bindungspartner zugegeben wird bzw. werden, das bzw. die dann von den Hohlräumen aufgenommen bzw. 35 quasi in diese eingesaugt wird bzw. werden. Bedarfsweise wird dies bei-

spielsweise für Hohlräume in bestimmten Oberflächenbereichen, insbesondere Endbereichen des Implantats wiederholt, um eine lokale Erhöhung der Menge an aufgenommenem therapeutischen Mittel zu erreichen.

5     Alternativ oder zusätzlich kann das Einbringen des therapeutischen Mittels oder von Bindungspartnern in die Hohlräume mittels Ultraschall, der bei Eintauchen des Implantats in das einzubringende Mittel in den Hohlräumen vorhandene Luft oder sonstige Gase entweichen läßt, erreicht bzw. unterstützt werden.

10    Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt darin, daß therapeutische Mittel bzw. die therapeutischen Mittel in den Hohlräumen bedarfsgerecht, beispielsweise ionisch über Wasserstoffbrücken, über Komplexbildner, durch Van der Waals-Kräfte, oder dergleichen, zu fixieren bzw. zu binden, um 15    eine gewünschte Abgabe bzw. Freisetzung des therapeutischen Mittels bzw. der therapeutischen Mittel zu erreichen. Ebenso sind Bindungen möglich, die chemisch bzw. enzymatisch in biologischen Systemen gespalten bzw. aufgebrochen werden und dadurch die Freisetzung bewirken. Gewünschte Eigenschaften der Hohlräume können verhältnismäßig einfach durch chemische 20    Modifizierung der Wandungen der Hohlräume erreicht werden, insbesondere dadurch, daß für das jeweilige therapeutische Mittel geeignete Bindungspartner auf den Wandungsoberflächen chemisch fixiert werden.

25    Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß das vorschlagsgemäße Implantat auch mit nach außen offenen Hohlräumen in der Deckschicht versehen sein kann, wobei die Größe der Hohlräume so gewählt sein kann, daß Zellen oder Teile von Zellen von sich an das Implantat anschließendem Körnergewebe in die Hohlräume einwachsen können und so beispielsweise eine sehr sichere Verankerung des Implantats im Körper erreicht werden kann.

30    Außerdem besteht die Möglichkeit, die Deckschicht bzw. die Öffnungen der Hohlräume mit einer Abdeckschicht als Schutzschicht zu überdecken. Diese Abdeckschicht kann sehr dünn ausgeführt sein, da sie im wesentlichen nur dazu dient, gewünschte Oberflächeneigenschaften oder eine Abdeckung des 35    Materials der Deckschicht zu erreichen. Die Abdeckschicht kann je nach An-

wendungsfall - beispielsweise derart ausgebildet sein, daß sie sich im Körper, beispielsweise aufgrund der Körpertemperatur, einer künstlichen Erwärmung, chemischer oder enzymatischer Einwirkungen von Flüssigkeiten oder körpereigenen Stoffen, auflöst bzw. von der Oberfläche der Deckschicht löst oder  
5 daß sie für ein in den Hohlräumen aufgenommenes therapeutisches Mittel durchlässig ist. Insbesondere kann die Abdeckschicht wie die in der EP - A - 0 875 218 offenbare Beschichtung des porösen Materials ausgebildet sein.

Bei der insbesondere vorgesehenen Verwendung von radioaktivem Material  
10 als therapeutisches Mittel liegt ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung darin, daß das radioaktive Material nicht großflächig, sondern nur an einzelnen Stellen lokalisiert bzw. in der Deckschicht eines Trägers angeordnet wird. Die Deckschicht kann grundsätzlich durch eine Oberflächenschicht, also einen oberen Teil, des Trägers oder insbesondere durch eine auf die  
15 Oberfläche des Trägers aufgebrachte Schicht bzw. Beschichtung gebildet sein. So ist es möglich, die Hohlräume bzw. deren Öffnungen zur Oberfläche der Deckschicht hin im Verhältnis zu den üblicherweise im Blut befindlichen Bestandteilen, insbesondere Proteinen, klein auszubilden mit der Folge, daß das bei einem großflächigen Aussetzen von radioaktivem Material ansonsten  
20 auftretende Lösen bzw. Abtragen des radioaktiven Materials durch makromolekulare Blutbestandteile nicht auftritt, da diese nicht in die Hohlräume eindringen können.

Ein weiterer Vorteil der Hohlräume liegt in der Schaffung einer sehr großen  
25 inneren Oberfläche durch die Hohlraumwandlungen. Diese innere Oberfläche stellt eine wesentlich größere Oberfläche als die äußere Oberfläche der Deckschicht dar und gestattet dementsprechend eine insbesondere festere bzw. stärkere Bindung von mehr radioaktivem Material als herkömmliche Mehrschichtaufbauten.

30 Ein weiterer Vorteil der Anordnung des radioaktiven Materials in den Hohlräumen liegt in der bedarfsweise unterschiedlichen Konzentration des radioaktiven Materials, um eine gewünschte inhomogene räumliche Dosisverteilung mit beispielsweise an den Enden eines Stents erhöhter Dosis zu errei-

chen, indem die Hohlräume in manchen Oberflächenbereichen mit unterschiedlichen Mengen an radioaktivem Material "gefüllt" werden.

Vorzugsweise sind die Hohlräume zumindest im wesentlichen röhrenartig  
5 ausgebildet und erstrecken sich von der Oberfläche der Deckschicht im wesentlichen senkrecht in das Innere der Deckschicht, wobei der Querschnitt der Hohlräume und/oder deren Öffnung vorzugsweise so klein dimensioniert ist, daß zumindest die meisten der üblicherweise im Blut vorhandenen Proteine aufgrund ihrer Molekülgröße nicht in die Hohlräume, insbesondere  
10 wenn diese nur teilweise gefüllt sind, eindringen können. Dementsprechend kann das in den Hohlräumen befindliche radioaktive Material nicht vom Blut fortgetragen werden.

Die Verwendung einer Oxidschicht, insbesondere aus Aluminiumoxid, als  
15 Deckschicht führt zu dem zusätzlichen Vorteil, daß die Oxidschicht in Flüssigkeit einer Art Quellung unterliegt, was zu einem Verschließen bzw. weiterem Verringern der Öffnungsfläche der Öffnungen der Hohlräume in der Deckschicht führt, wodurch das Eindringen der relativ großen Proteine im Blut weiter erschwert bzw. verhindert wird. Diese Quellung ist natürlich zu berücksichtigen, wenn sich die Öffnungen beispielsweise bei gewollter Abgabe eines sonstigen therapeutischen Mittels eben gerade nicht verschließen sollen.  
20

Das Einbringen des radioaktiven Materials und/oder von Komplexbildnern in die Hohlräume kann vorzugsweise dadurch erfolgen, daß die Hohlräume evakuiert und anschließend das radioaktive Material oder die Komplexbildner zugegeben werden, die dann von den Hohlräumen aufgenommen bzw. quasi in diese eingesaugt werden. Bedarfsweise wird dies beispielsweise für Hohlräume in bestimmten Oberflächenbereichen, insbesondere Endbereichen  
30 des Implantats, wiederholt, um eine lokale Erhöhung der Radioaktivität zu erreichen.

Ein unabhängiger, weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt darin, das radioaktive Material, also eine insbesondere vorbestimmte Menge eines Radionuklids oder verschiedener Radionuklide, vorzugsweise in den Hohl-

- räumen über Komplexbildner, wie Amine, Phosphine, Carboxylate und/oder Thiole, zu fixieren. Insbesondere sind Thiole als Komplexbildner und beispielsweise Technetium und Rhenium als radioaktives Material vorgesehen, da Technetium(V)- und Rhenium(V)-Verbindungen mit schwefelhaltigen Liganden Metallkomplexe bilden, die eine extrem hohe *in vivo* Stabilität aufweisen. Radioaktives Kupfer als anderes Beispiel wird hingegen besser über Carboxylate gebunden. Mit Hilfe von Komplexbildnern lassen sich also insbesondere radioaktive Kationen (Metalle) chemisch, insbesondere in den Hohlräumen oder Poren der Deckschicht, sehr fest binden. Die Komplexbildner selbst sind dabei vorzugsweise an den Wandungen der Hohlräume, insbesondere durch Silanisierung, fixiert bzw. gebildet, so daß der Komplex insgesamt auf der Oberfläche bzw. in der Deckschicht des Trägers fixiert ist.
- Alternativ kann auch eine Bindung von radioaktiven Anionen (Nichtmetalle), beispielsweise Iod, durch Komplexbildung mit entsprechenden Komplexbildnern bzw. mit entsprechenden Bindungspartnern, beispielsweise in den Hohlräumen fixierten Metallen, wie Edelmetalle, insbesondere Silber, vorgesehen sein.
- Ein unabhängiger, weiterer wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt darin, daß verschiedene Radionuklide mit dementsprechend unterschiedlichen Halbwertszeiten und Emissionsenergien, wie  $^{186}\text{Re}$  ( $T_{1/2} = 90$  h,  $E_{\beta\max} = 1,071$  MeV) und  $^{188}\text{Re}$  ( $T_{1/2} = 16,7$  h,  $E_{\beta\max} = 2,116$  MeV), als Mischung bzw. Gemenge zusammen in vorbestimmten Mengen und Verhältnissen verwendet werden. So kann eine für die jeweilige Anwendung optimale Dosisverteilung sowohl in räumlicher als auch in zeitlicher Hinsicht erreicht werden. Die Fixierung unterschiedlicher Radionuklide wird gerade durch die Bereitstellung der Hohlräume zur Aufnahme der Radionuklide ermöglicht, da die mechanischen Eigenschaften der Radionuklide bzw. der mit den Radionukliden gebildeten Verbindungen in den Hohlräumen aufgrund der verhältnismäßig geringen Ausdehnung der Hohlräume für die mechanischen Eigenschaften der Deckschicht eine allenfalls geringe Rolle spielen, so daß auch ansonsten für großflächige Beschichtungen nicht verwendbare Radionuklide oder Radionuklid-Verbindungen in die Hohlräume aufnehmbar und darin fixierbar sind.

Außerdem besteht die Möglichkeit, die Deckschicht bzw. die Öffnungen der Hohlräume mit einer Abdeckschicht, beispielsweise aus Gold, als Schutzschicht zu überdecken. Diese Abdeckschicht kann sehr dünn ausgeführt werden, da sie im wesentlichen nur dazu dient, gewünschte Oberflächeneigenschaften oder eine Abdeckung des Materials der Deckschicht zu erreichen, wobei im Gegensatz zum Stand der Technik eine Verhinderung des Kontakts von Blut mit dem radioaktiven Material nachrangig ist, da das radioaktive Material in den Hohlräumen chemisch fixiert und daher durch die Hohlräume ohnehin bereits geschützt ist. Des weiteren kann eine wesentlich bessere Haftung der Abdeckschicht auf der Deckschicht aufgrund der Freiheit in der Materialwahl erreicht werden, da die mechanischen und chemischen Eigenschaften der Deckschicht eben gerade nicht durch das verwendete radioaktive Material wesentlich beeinflußt werden.

15

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand der Zeichnung bevorzugter Ausführungsbeispiele näher erläutert. Es zeigt:

- 20 Fig. 1 eine schematische Darstellung eines vorschlagsgemäßigen, als Stent ausgebildeten Implantats im nicht aufgeweiteten Zustand;
- Fig. 2 eine schematische Darstellung des Stents gemäß Fig. 1 im radial aufgeweiteten Zustand;
- 25 Fig. 3 einen schematischen Querschnitt des in ein Gefäß eingesetzten und radial aufgeweiteten Stents gemäß Fig. 2;
- Fig. 4 eine ausschnittsweise Vergrößerung eines Trägers mit einer zugeordneten Deckschicht mit mehreren Hohlräumen des Implants;
- 30 Fig. 5 a, b, c ausschnittsweise Vergrößerungen von Hohlräumen der Deckschicht gemäß Fig. 4 und einer zugeordneten Abdeckschicht; und
- 35 Fig. 6, 7 elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Aluminiumoxid-schicht mit Hohlräumen in unterschiedlichen Vergrößerungen.

Ein vorschlagsgemäßes Implantat 1 ist in den Fig. 1 bis 3 schematisch dargestellt. Das Implantat 1 weist im vorliegenden Ausführungsbeispiel die Form eines Stents auf, also eines im wesentlichen röhrenförmigen Einsatzes für Gefäße, wie den Fig. 1 und 2 zu entnehmen ist.

Das Implantat 1 bzw. der Stent weist einen vorzugsweise metallischen oder metallisierten Träger 2 auf. Der Träger 2 ist hier verformbar ausgebildet, so daß der Stent radial aufgeweitet werden kann. Die Fig. 1 zeigt den Stent im nicht aufgeweiteten Zustand, Fig. 2 im radial aufgeweiteten Zustand.

Die Fig. 3 zeigt den Stent im radial aufgeweiteten Zustand in einem Gefäß 3, wobei der Stent bzw. das Implantat 1 mit seiner Außenseite an der Innenseite der Gefäßwandung anliegt und so das beispielsweise dilatierte Gefäß 3 innen abstützt. Das Gefäß 3 stellt also Körpergewebe dar, das mit dem Träger 2 in Kontakt steht. Weiter steht der Träger 2 bzw. das Implantat 1 mit Körperflüssigkeiten, wie Blut 4, die beispielsweise durch das Gefäß 3 und den Stent hindurchströmen, in Kontakt.

Dem Träger 2 ist mindestens ein therapeutisches Mittel bzw. Medikament 5 zugeordnet, das auf bzw. im Träger 2 fixiert ist, wie der schematischen Ausschnittsweisen Vergrößerung eines Oberflächenbereichs des Trägers 2 mit einer zugeordneten, teilweise weggeschnittenen Deckschicht 6 gemäß Fig. 4 zu entnehmen ist. Hinsichtlich des therapeutischen Mittels 5 wird insbesondere auf die obige Definition verwiesen.

Die Deckschicht 6 ist hier vorzugsweise auf der gesamten Oberfläche 7 des Trägers 2 aufgebracht, beispielsweise durch elektrolytische Abscheidung und Oxidierung oder Plasmabeschichtung. Alternativ könnte die Deckschicht 6 jedoch auch durch eine Oberflächenschicht des Trägers 2, abhängig vom Material des Trägers 2 und der gewünschten Zusammensetzung und Ausbildung der Deckschicht 6, gebildet sein.

Die Deckschicht 6 weist auf ihrer dem Träger 2 abgewandten Oberfläche 8 eine Vielzahl von verteilten, zueinander beabstandeten Öffnungen 9 und sich

daran anschließenden Hohlräumen 10 auf. Das therapeutische Mittel 5, auf das später noch näher eingegangen wird, ist in den Hohlräumen 10 aufgenommen und ggf. chemisch fixiert, wie später noch anhand Fig. 5a näher erläutert.

5

Die Hohlräume 10 sind hier im wesentlichen röhrenförmig ausgebildet und jeweils endseitig geschlossen. Sie erstrecken sich ausgehend von der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 im wesentlichen senkrecht zum Träger 2 hin.

10

Insbesondere erstrecken sich die Hohlräume 10 weder bis zur Oberfläche 7 des Trägers 2 noch in den Träger 2 hinein, sondern enden jeweils blind in der Deckschicht 6 und sind durch eine Sperrsicht 11 der Deckschicht 6 von der Oberfläche 7 des Trägers 2 getrennt. Hierdurch wird eine zumindest weitgehende Abdichtung der gesamten Oberfläche 7 des Trägers 2 gegenüber Körpergeweben und -flüssigkeiten erreicht. Wichtig ist dabei eine hohe chemische Stabilität der Deckschicht 6 im Körper.

20

Die Hohlräume 10 sind hier im wesentlichen kreiszylindrisch ausgebildet. Sie könnten jedoch auch einen polygonalen Querschnitt oder eine unregelmäßige Querschnittsform aufweisen. Die Hohlräume 10 erstrecken sich hier im wesentlichen parallel zueinander und sind voneinander getrennt, ohne daß die Hohlräume 10 untereinander verbunden sind. Dies ist jedoch nicht unbedingt erforderlich; ggf. könnten in der Deckschicht 6 auch Verbindungen zwischen den Hohlräumen 10 untereinander bestehen.

25

Die Deckschicht 6 besteht vorzugsweise aus Aluminiumoxid, das insbesondere elektrolytisch auf der Oberfläche 7 des Trägers 2 abgeschieden bzw. gebildet wird. Bei der elektrolytischen Oxidierung kann der Durchmesser der Öffnungen 9 bzw. der Hohlräume 10 sehr einfach durch entsprechende Einstellung der angelegten Spannung verändert werden. Hierbei ergibt sich etwa ein Durchmesser von 1,2 bis 1,4 nm pro 1 V anodischer Spannung.

35

Die Deckschicht 6 bzw. nicht oxidiertes Deckschichtmaterial, wie Aluminium, kann alternativ beispielsweise durch Plasmabeschichten auf die Oberfläche 7 des Trägers 2 aufgebracht und ggf. anschließend oxidiert werden. Dies ist

insbesondere dann vorteilhaft, wenn nur eine außenseitige Beschichtung gewünscht ist; eine zusätzliche innenseitige Beschichtung ist auf diese Weise jedoch auch möglich.

- 5 Die Herstellung der Deckschicht 6 ist jedoch nicht auf die voranstehenden Beispiele beschränkt, beispielsweise könnte auch eine Oxidierung einer entsprechenden Oberflächenschicht des Trägers 2 in Betracht kommen. Des weiteren ist das Material für die Deckschicht 6 nicht auf Aluminiumoxid beschränkt, sondern beispielsweise sind auch Magnesiumoxid und/oder Titanoxid einsetzbar. Darüber hinaus sind neben Oxiden insbesondere auch keramische Materialien zur Bildung der Deckschicht 6 einsetzbar, wesentlich sind die mechanischen Eigenschaften der resultierenden Deckschicht 6 und vorzugsweise die Ausbildung der Hohlräume 10 zur Aufnahme des therapeutischen Mittels 5.
- 15 Die schematische, vergrößerte Schnittdarstellung eines Hohlraums 10 gemäß Fig. 5a veranschaulicht die mögliche Fixierung des therapeutischen Mittels 5 in den Hohlräumen 10 der Deckschicht 6. Die Wandung 12 des Hohlraums 10 ist beispielsweise mit Reaktionspartnern, wie Komplexbildnern 13, die beispielsweise durch Silanisierung in den Hohlräumen 10 bzw. an deren Wandungen 12 gebunden sind, versehen.
- 20 Anstelle der in Fig. 5a beispielhaften Komplexbildner 13 können die Wandungen 12 der Hohlräume 10 bei Bedarf auch mit anderen, eine gewünschte Bindung des therapeutischen Mittels 5 hevorrufenden Bindungspartnern versehen sein. Alternativ ist vorzugsweise mindestens ein therapeutisches Mittel 5 von den Hohlräumen 10 aufgenommen, ohne daß es darin gebunden bzw. fixiert ist. Insbesondere in diesem Fall ggf. aber auch ansonsten ist vorzugsweise auf der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 eine Abdeckschicht 14 vorgesehen, die auch die Hohlräume 10 bzw. deren Öffnungen 9 überdeckt.
- 25 Die Abdeckschicht 14 dient insbesondere dazu, ein vorzeitiges Entweichen bzw. Freisetzen des therapeutischen Mittels 5 aus den Hohlräumen 10, also vor dem Implantieren des Implantats 1, zu verhindern. Jedoch kann die Abdeckschicht 14, insbesondere wenn es sich bei dem therapeutischen Mittel 5
- 30
- 35

um radioaktives Material handelt, auch einer Verhinderung eines unmittelbaren Kontakts von Körpergewebe und/oder -flüssigkeiten mit dem therapeutischen Mittel 5 dienen. Da die Gesamtfläche der Öffnungen 9 vorzugsweise kleiner, insbesondere wesentlich kleiner, als die Kontaktfläche der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 mit der Abdeckschicht 14 ist, kann die Abdeckschicht 14 unabhängig von dem therapeutischen Mittel 5, je nach gewähltem Material für die Deckschicht 6 und die Abdeckschicht 14, sehr gut auf der Deckschicht 6 haften. Vorzugsweise bilden die Wandungen 12 der Hohlräume 10 eine im Verhältnis zur Oberfläche 8 der Deckschicht 6 wesentlich größere innere Oberfläche insbesondere bei gewünschter Fixierung des therapeutischen Mittels in den Hohlräumen 10.

Wesentlich ist, daß die Deckschicht 6 und die gegebenenfalls vorgesehene Abdeckschicht 14 so dimensioniert und ausgebildet sind, daß eine Segmentierung, beispielsweise bei der radialen Aufweitung des Sents, mit Sicherheit ausgeschlossen ist. Hierzu beträgt die Dicke der Deckschicht 6 vorzugsweise weniger als 1,5 µm, vorzugsweise maximal 200 nm und insbesondere 30 nm bis 150 nm. Jedoch kann die Dicke der Deckschicht insbesondere zur Aufnahme größerer Volumen in den Hohlräumen 10 beispielsweise auch bis zu 150 µm betragen.

Fig. 5b zeigt in einer zu Fig. 5a korrespondierenden, ausschnittweisen Schnittdarstellung eine alternative Ausführungsform mit modifizierten Hohlräumen 10. Hier sind die Hohlräume 10 in einem Schnitt senkrecht zur Haupterstreckungsebene der Deckschicht 6 etwa flaschenförmig ausgebildet bzw. weisen jeweils einen verengten Abschnitt 15 im Bereich der Öffnung 9, einen sich auf der der Öffnung 9 entgegengesetzten Seite an den Abschnitt 15 anschließenden Übergangsabschnitt 16 mit zunehmenden Querschnitt und einen sich schließlich daran anschließenden Endabschnitt 17 mit dem größten Querschnitt bzw. Durchmesser auf. Bei diesem Ausführungsbeispiel begrenzt der im Querschnitt bzw. Durchmesser verringerte Abschnitt 15 die Abgaberate bzw. -geschwindigkeit, mit der das therapeutische Mittel 5 aus den Hohlräumen 10 im implantierten Zustand bei entfernter bzw. durchlässiger Abdeckschicht 14 abgegeben wird. Je nach Dimensionierung - bei elek-

trolytischer Anodisierung durch Variation der Spannung - der Hohlräume 10 kann somit eine gewünschte Abgaberate erreicht werden.

Bei Bedarf kann die Reihenfolge der in Fig. 5b beispielhaft dargestellten Abschnitte 15 bis 17 der Hohlräume 10 auch umgekehrt werden, so daß der den größten Durchmesser bzw. Querschnitt aufweisende Abschnitt 17 sich zur Oberfläche 8 hin öffnet, um eine zunächst sehr starke bzw. hohe Abgaberate und anschließend eine verringerte Abgaberate zu erreichen. In jedem Fall kann durch die Form bzw. Dimensionierung der Hohlräume 10 eine gewünschte zeitliche und ggf. auch räumliche Verteilung der Dosis an abgegebenem bzw. freigesetztem therapeutischen Mittel 5 festgelegt werden. Wesentlich ist dabei die definierte Ausbildung der Hohlräume 10.

In Fig. 5b ist beispielhaft angedeutet, daß ein einziges therapeutisches Mittel 5 von den Hohlräumen 10 aufgenommen ist. Bedarfsweise können auch verschiedene therapeutische Mittel 5, beispielsweise geschichtet, von den Hohlräumen 10 aufgenommen sein, um ein sukzessives Freisetzen der verschiedenen therapeutischen Mittel 5 zu erreichen. Alternativ oder zusätzlich können auch verschiedene therapeutischen Mittel 5 in beispielsweise unterschiedlich ausgebildeten und/oder mit unterschiedlichen Bindungspartnern versehenen Hohlräumen 10 der Deckschicht 6 aufgenommen sein, um eine gegebenenfalls gleichzeitige Abgabe verschiedener therapeutischer Mittel 5 in gewünschter Dosis erreichen zu können.

Fig. 5c zeigt in einer zu den Fig. 5a und 5b korrespondierenden Darstellung ein weiteres Ausführungsbeispiel des Implantats 1 mit nochmals modifizierten Hohlräumen 10 zur Erläuterung der unterschiedlichen Realisierungsmöglichkeiten. In diesem Fall weisen die Hohlräume 10 jeweils einen ersten, sich zur Oberfläche 8 der Deckschicht 6 hin öffnenden Abschnitt 18 und mehrere sich an den Abschnitt 18 an dem der Öffnung 9 entgegengesetzten Ende anschließende, in ihrem Durchmesser bzw. Querschnitt wesentlich gegenüber dem Abschnitt 18 reduzierte Abschnitte 19 auf. Die sich wurzel- bzw. fortsetzartig an die Abschnitte 18 der Hohlräume 10 anschließenden Abschnitte 19 bewirken aufgrund ihres verringerten Durchmessers bzw. Querschnitts eine beispielsweise gegenüber den Abschnitten 18 verlangsamte Abgabe

- bzw. Freisetzung eines aufgenommenen therapeutischen Mittels 5 im Vergleich zu der Abgabe bzw. Freisetzung von den Abschnitten 18. Gegebenenfalls können die Abschnitte 18 und die Abschnitte 19 der Hohlräume 10 auch mit unterschiedlichen therapeutischen Mitteln 5 versehen bzw. befüllt werden, wobei auch die Länge der Abschnitte 18 und 19, d. h. deren Erstreckung senkrecht zur Hauptebene bzw. Oberfläche 8 der Deckschicht 6, zueinander und insgesamt an ein gewünschtes Abgabeverhalten angepaßt werden können.
- 5
- 10 Um eine ausreichend hohe Dosis erreichen zu können, bedarf es einer bestimmten Menge des bzw. der therapeutischen Mittel(s) 5, das von den Hohlräumen 10 aufgenommen wird. Vorzugsweise sind etwa  $10^8$  bis  $10^{11}$  Hohlräume pro  $\text{cm}^2$  der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 vorgesehen.
- 15 Fig. 6 und 7 stellen elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Oberfläche einer Aluminiumoxidschicht bei unterschiedlicher Vergrößerung dar. Es ist deutlich erkennbar, wie gleichmäßig verteilt und ausgebildet die hell erscheinenden, rohrförmigen Hohlräume in der Aluminiumoxidschicht sind.
- 20 Gemäß einem besonders bevorzugten Ausführungsbeispiel ist radioaktives Material als therapeutisches Mittel 5 in den Hohlräumen 10 aufgenommen und insbesondere darin fixiert.
- 25 Die schematische, vergrößerte Schnittdarstellung eines Hohlraums 10 gemäß Fig. 5a veranschaulicht die Fixierung des radioaktiven Materials in den Hohlräumen 10 der Deckschicht 6. Die Wandung 12 des Hohlraums 10 ist mit Reaktionspartnern bzw. Komplexbildnern 13, vorzugsweise Thiolen oder Carboxylaten, die beispielsweise durch Silanisierung in den Hohlräumen 10 bzw. an deren Wandungen 12 gebunden sind, versehen, die beispielsweise über Mercaptogruppen das radioaktive Material in den Hohlräumen 10 binden bzw. fixieren.
- 30
- 35 Beispielsweise enthält das radioaktive Material radioaktives Technetium und/oder Rhenium, wobei insbesondere Technetium(V)- und/oder Rhenium(V)-Verbindungen mit schwefelhaltigen Liganden gebildet werden, die eine ex-

trem hohe in vivo Stabilität aufweisen. Gemäß einem anderen Beispiel wird radioaktives Material in Form von  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$  und/oder  $^{105}\text{Rh}$  über (Poly-)Carboxylate in den Hohlräumen 10 fixiert, wobei die Carboxylate ihrerseits vorzugsweise durch Silanisierung in den Hohlräumen 10 gebunden sind.

Jedoch können auch andere Radionuklide, beispielsweise auch Anionen, wie Iod, als radioaktives Material in den Hohlräumen 10 fixiert und insbesondere mittels geeigneter Reaktionspartner, beispielsweise Edelmetallen, insbesondere Silber, chemisch gebunden werden. Beispielhaft ist hier weiter die Bindung von insbesondere flüssig eingebrachtem, radioaktivem Material 5 in Form von  $^{120}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  und /oder  $^{211}\text{At}$  und dessen Bindung über Silber in den Hohlräumen 10 zu nennen, wobei das Silber seinerseits beispielsweise durch (Poly-)Carboxylate gebunden ist, die ihrerseits vorzugsweise durch Silanisierung in den Hohlräumen 10 gebunden sind.

Vorzugsweise enthält das radioaktive Material verschiedene Radionuklide in einem gewünschten Verhältnis, so daß eine in räumlicher und/oder zeitlicher Hinsicht optimale Dosis aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der verschiedenen Radionuklide erreicht wird. Dies ist bei der vorschlagsgemäßigen Einbringung des radioaktiven Materials in die Hohlräume 10 verhältnismäßig einfach möglich, da beispielsweise verschiedene Radioisotope und/oder verschiedene Radionuklide mit unterschiedlichem Halbwertszeiten, Energien und/oder Strahlungsarten ( $\alpha$ ,  $\beta^+$ ,  $\beta^-$ ,  $\gamma$ ) beispielsweise miteinander vermischt oder vermengt in die Hohlräume 10 eingebracht und dort beispielsweise über entsprechend ausgewählte Komplexbildner 13 fixiert werden können.

Alternativ können verschiedene Radionuklide auch nacheinander, also beispielsweise schichtweise, in die Hohlräume 10 eingebracht und mittels entsprechender oder beispielsweise selektiver Komplexbildner 13 fixiert werden.

Alternativ oder zusätzlich ist es möglich, die Hohlräume 10 nicht vollständig mit radioaktivem Material zu füllen, sondern beispielsweise zusätzliches Füll-

material zur Stabilisierung und/oder einem Verschließen der Öffnungen 9 bei nur teilweiser Befüllung mit radioaktivem Material 5 zuzugeben.

5 Die außerdem mögliche unterschiedliche Füllung der Hohlräume 10 mit radioaktivem Material zur Modifizierung der Dosisverteilung wurde bereits erwähnt.

10 Insbesondere ist der Durchmesser der Hohlräume 10 und/oder der Öffnungen 9 so gewählt, daß die Blutbestandteile bzw. die üblicherweise im Blut 4 vorhandenen Moleküle, die verhältnismäßig groß sind, aufgrund ihrer Größe nicht durch die Öffnungen 9 in die Hohlräume 10 eindringen können. Dies kann durch einen Durchmesser der Öffnungen 9 von etwa 5 bis max. 100 nm sichergestellt werden.

15 Um eine ausreichend hohe Dosis erreichen zu können, bedarf es einer bestimmten Menge an radioaktivem Material, das von den Hohlräumen 10 aufgenommen wird. Vorzugsweise sind etwa  $10^8$  bis  $10^{11}$  Hohlräume 10 pro  $\text{cm}^2$  der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 vorgesehen.

20 Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß die vorschlagsgemäß Anordnung des radioaktiven Materials in Hohlräumen 10 einer vorschlagsgemäß Deckschicht 6 nicht auf Implantate beschränkt, sondern auch bei sonstigen Bauelementen bzw. radioaktiven Strahlern mit gewünschten radioaktiven Eigenschaften einsetzbar ist.

25

**Patentansprüche:**

1. Implantat (1) mit einem Träger (2), insbesondere aus Metall, der eine insbesondere in mit Körpergewebe und/oder -flüssigkeiten in Kontakt tretenden Bereichen angeordnete, zumindest abschnittsweise ausgebildete Deckschicht (6) zur Aufnahme mindestens eines therapeutischen Mittels (5) aufweist,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß die Deckschicht (6) eine Vielzahl von Hohlräumen (10) mit separaten Öffnungen (9) zur Oberfläche (8) der Deckschicht (6) zur Aufnahme des mindestens einen therapeutischen Mittels (5) aufweist, wobei die Öffnungen (9) und/oder die Hohlräume (10) zumindest im wesentlichen gleichförmig ausgebildet sind.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) zumindest im wesentlichen aus Metalloxid und/oder keramischem Material, insbesondere zumindest im wesentlichen aus Aluminium-, Magnesium-, Tantal-, Eisen- und/ oder Titanoxid, besteht und/oder daß die Deckschicht (6) zumindest im wesentlichennickelfrei ist.
3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (2) mit einer elektrolytisch aufgebrachten bzw. oxidierten Deckschicht (6) und/oder mit einer im Plasmabeschichtungsverfahren, insbesondere aus der Dampfphase, aufgebrachten Deckschicht (6) versehen ist und/oder daß die Deckschicht (6) durch eine insbesondere oxidierte Oberflächenschicht des Trägers (2) gebildet ist.
4. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) nur auf außenseitigen oder sowohl auf außenseitigen als auch auf innenseitigen Oberflächenabschnitten des Trägers (2) ausgebildet ist.

5. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) im wesentlichen gleichmäßig dick ausgebildet ist.
- 5      6. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der Deckschicht (6) zumindest im wesentlichen höchstens 1,5 µm, vorzugsweise maximal 200 nm und insbesondere etwa 30 bis 150 nm, beträgt.
- 10     7. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) eine insbesondere für Körperflüssigkeiten undurchlässige, vorzugsweise die gesamte Oberfläche (7) des Trägers (2) bedeckende Sperrsicht (11) bildet.
- 15     8. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) zumindest im wesentlichen gleichmäßig ausgebildet sind und/oder daß die Hohlräume (10) zumindest im wesentlichen länglich, insbesondere röhrenartig, ausgebildet und/oder jeweils zumindest einseitig verschlossen sind.
- 20     9. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) voneinander beabstandet bzw. getrennt ausgebildet sind und/oder daß die Hohlräume (10) zumindest im wesentlichen parallel zueinander und/oder zumindest im wesentlichen senkrecht zur Oberfläche (7, 8) der Deckschicht (6) und/oder des Trägers (2) verlaufen.
- 25     10. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) Hohlräume (10) mit unterschiedlichen Querschnitten und/oder Volumina und/oder Öffnungsflächen zur Oberfläche (8) der Deckschicht (6) aufweist und/oder daß die Hohlräume (10) jeweils Abschnitte mit unterschiedlichen bzw. zu- und/oder abnehmenden Querschnitten aufweisen und/oder verzweigt sind.

11. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) ausschließlich in der Deckschicht (6) ausgebildet sind.
- 5 12. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) und/oder deren Öffnungen (9) über zumindest einen Teil der Oberfläche (8) der Deckschicht (6) verteilt angeordnet sind und/oder daß die Hohlräume (10) bzw. deren Öffnungen (9) mit einer Flächendichte von  $10^8$  bis  $10^{11}/\text{cm}^2$  über die Oberfläche (8) der Deckschicht (6) verteilt sind.
- 10 13. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Summe der Querschnittsflächen der Fläche der Öffnungen (9) höchstens 50% der Oberfläche (8) der Deckschicht (6) beträgt und/oder daß die Öffnungen (9) zumindest im wesentlichen die gleiche Querschnittsfläche und/oder zumindest im wesentlichen den gleichen minimalen, mittleren und/oder maximalen Durchmesser aufweisen.
- 15 20 14. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) und/oder deren Öffnungen (9) einen Querschnitt bzw. eine Öffnungsfläche mit einem größten oder mittleren Durchmesser von im Mittel maximal 100 nm, vorzugsweise maximal 50 nm und insbesondere etwa 25 nm oder weniger, aufweisen.
- 25 15. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) als Stent ausgebildet ist.
- 30 16. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) mindestens ein therapeutisches Mittel (5) umfaßt, das in den Hohlräumen (10) aufgenommen ist.
17. Implantat nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Mittel (5) zumindest teilweise an Wandungen (12) der Hohl-

räume (10), insbesondere über Komplexbildner (13), chemisch gebunden ist.

- 5 18. Implantat nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine therapeutische Mittel (5) derart in den Hohlräumen (10) gebunden bzw. fixiert ist, daß dieses bei Überschreiten einer vorbestimmten Temperatur und/oder durch körperspezifische Stoffe, Körperflüssigkeiten, Enzyme oder Aktivierungsstoffe oder durch Einwirkung einer sonstigen Aktivierung, insbesondere Laser oder Ultraschall, vom Implantat (1) im implantierten Zustand abgeben wird.
- 10 19. Implantat nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) mindestens zwei in den Hohlräumen (10) derart aufgenommene therapeutische Mittel (5) aufweist, daß die Mittel (5) nacheinander und/oder mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und/oder in unterschiedlicher Menge im implantierten Zustand abgebar sind.
- 15 20. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) als therapeutisches Mittel (5) radioaktives Material umfaßt, das eine insbesondere vorbestimmte Menge mindestens eines Radionukleids enthält und das in den Hohlräumen (10) aufgenommen und insbesondere darin fixiert ist.
- 20 21. Implantat nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß das radioaktive Material an Wandungen (12) der Hohlräume (10), insbesondere über Komplexbildner (13), wie Thiole, chemisch gebunden ist.
- 25 22. Implantat nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß das radioaktive Material radioaktives Rhenium und/oder Technetium enthält, das insbesondere über Schwefelgruppen in den Hohlräumen (10) fixiert ist.
- 30 23. Implantat nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß das radioaktive Material verschiedene Radionuklide, insbeson-

dere mit unterschiedlichen Halbwertszeiten, Strahlungsarten und/oder Energien, in vorbestimmten Mengen und Verhältnissen umfaßt.

24. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) bzw. die Öffnungen (9) der Hohlräume (10) durch eine Abdeckschicht (14), vorzugsweise aus Gold, zumindest temporär überdeckt bzw. verschlossen sind.  
5
25. Verfahren zur Herstellung eines nach einem der voranstehenden Ansprüche ausgebildeten Implantats,  
10  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß zur Bildung der Deckschicht eine Oberflächenschicht des Trägers oder eine auf den Träger aufgebrachte Beschichtung anodisch oxidiert wird.  
15
26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß die zu oxidernde Oberflächenschicht bzw. Beschichtung zumindest im wesentlichen aus Aluminium, Magnesium, Tantal, Eisen und/oder Titan besteht.  
20
27. Verfahren nach Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß die elektrische Spannung zum Oxidieren so gewählt wird, daß Hohlräume gewünschten Durchmessers in der Deckschicht gebildet werden.  
25
28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Spannung während des Oxidierens so variiert wird, daß die Anzahl und/oder der Durchmesser der Hohlräume in Abhängigkeit vom Abstand zur Oberfläche der Deckschicht variieren.  
30
29. Verfahren zur Herstellung eines insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 24 ausgebildeten Implantats, wobei das Implantat einen Träger mit einer Vielzahl von nach außen offenen Hohlräumen und mindestens ein therapeutisches Mittels zur Aufnahme in den Hohlräumen aufweist,  
35  
**dadurch gekennzeichnet,**

- daß das Implantat zur Evakuierung der Hohlräume unter Unterdruck gesetzt und anschließend das therapeutische Mittel und/oder ein das therapeutische Mittel in den Hohlräumen bindendes Bindungsmittel den Hohlräumen, insbesondere durch Eintauchen des Implantats in das therapeutische Mittel bzw. das Bindungsmittel, zugeführt und der Druck wieder normalisiert wird und/oder
- 5
- daß das therapeutische Mittel und/oder ein das therapeutische Mittel in den Hohlräumen bindendes Bindungsmittel mittels Ultraschall, insbesondere bei in das therapeutische Mittel bzw. in das Bindungsmittel eingetauchtem Implantat, in die Hohlräume eingebracht wird.
- 10
30. Verfahren zur Herstellung eines insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 24 ausgebildeten Implantats, vorzugsweise eines Stents, wobei das Implantat einen Träger, insbesondere aus Metall, und ein dem Träger zugeordnetes, therapeutisches Mittel aufweist,  
**dadurch gekennzeichnet,**
- 15
- daß der Träger mit einer Deckschicht mit einer Vielzahl von zueinander beabstandeten, zumindest im wesentlichen gleichförmigen Öffnungen zur Oberfläche der Deckschicht aufweisenden Hohlräumen versehen wird und
- 20
- daß das therapeutische Mittel in die Hohlräume eingebracht wird.
- 25
31. Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht durch Oxidieren einer Oberflächenschicht des Trägers gebildet wird und/oder eine Oxidschicht, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Aluminiumoxid, Magnesiumoxid und Titanoxid, als Deckschicht, insbesondere elektrolytisch oder mittels Plasmabeschichten, auf dem Träger abgeschieden bzw. gebildet wird.
- 30
32. Verfahren nach Anspruch 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume bzw. deren Wandungen mit Komplexbildnern bzw. das therapeutische Mittel chemisch bindenden Reaktionspartnern beschichtet bzw. versehen werden.
- 35

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Mittel in die Hohlräume mittels Unterdruck eingebracht wird.
- 5      34. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß radioaktives Material als therapeutisches Mittel in den Hohlräumen durch Komplexbildung und/oder durch chemische Bindung fixiert wird.
- 10     35. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume bzw. die Deckschicht mit einer Abdeckschicht, beispielsweise aus Gold, überdeckt werden bzw. wird.

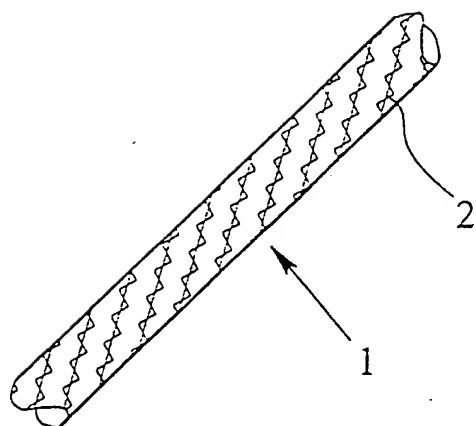


Fig. 1

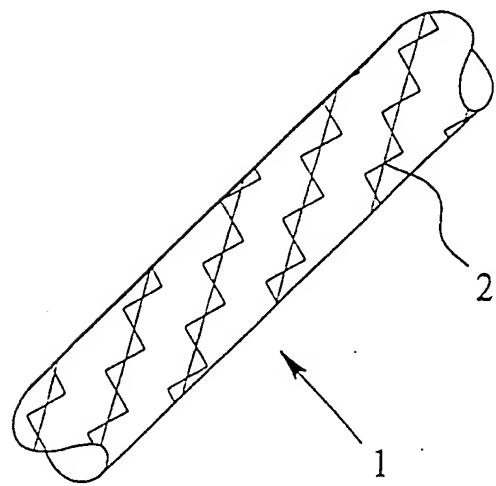


Fig. 2

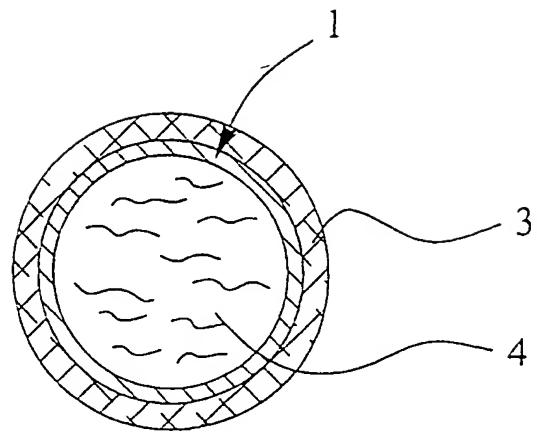


Fig. 3

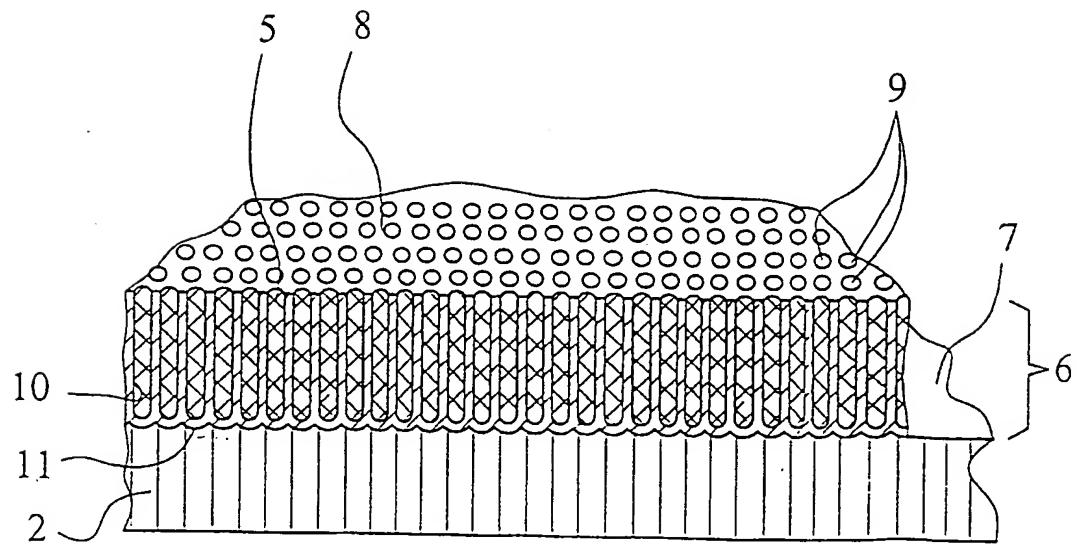


Fig. 4

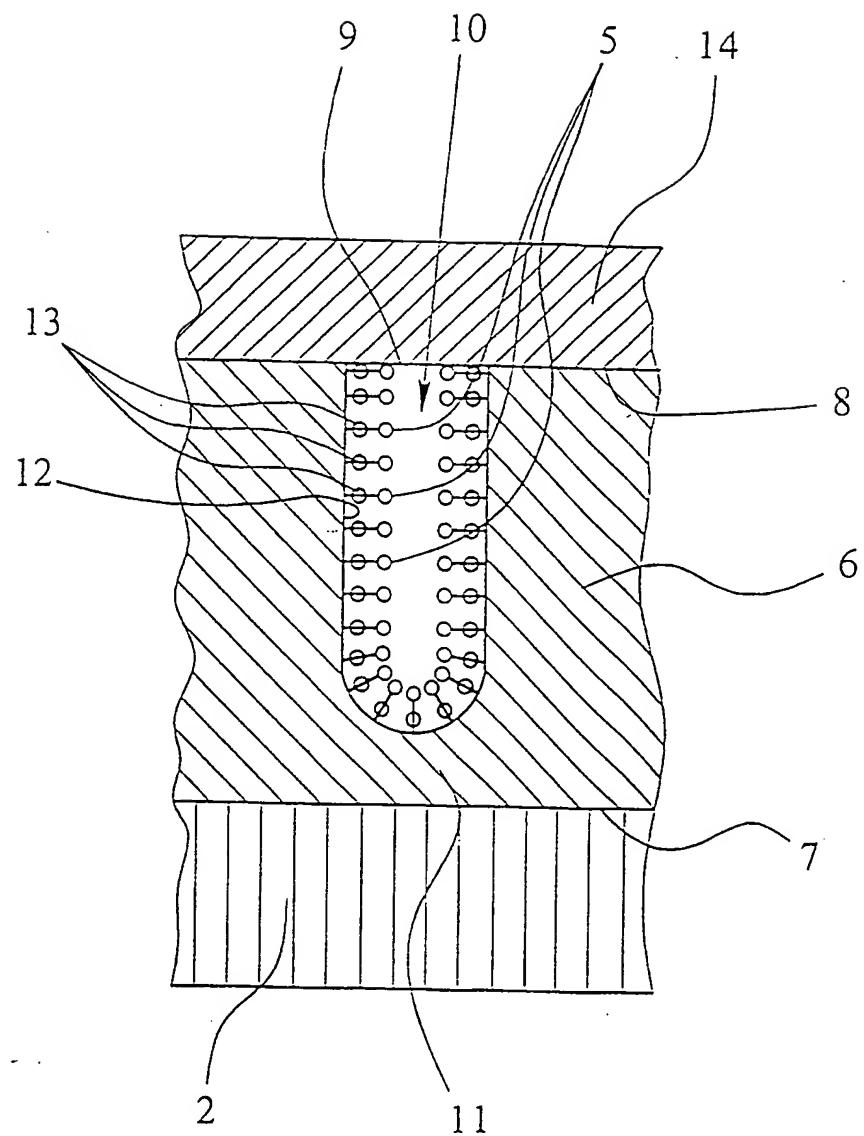


Fig. 5a

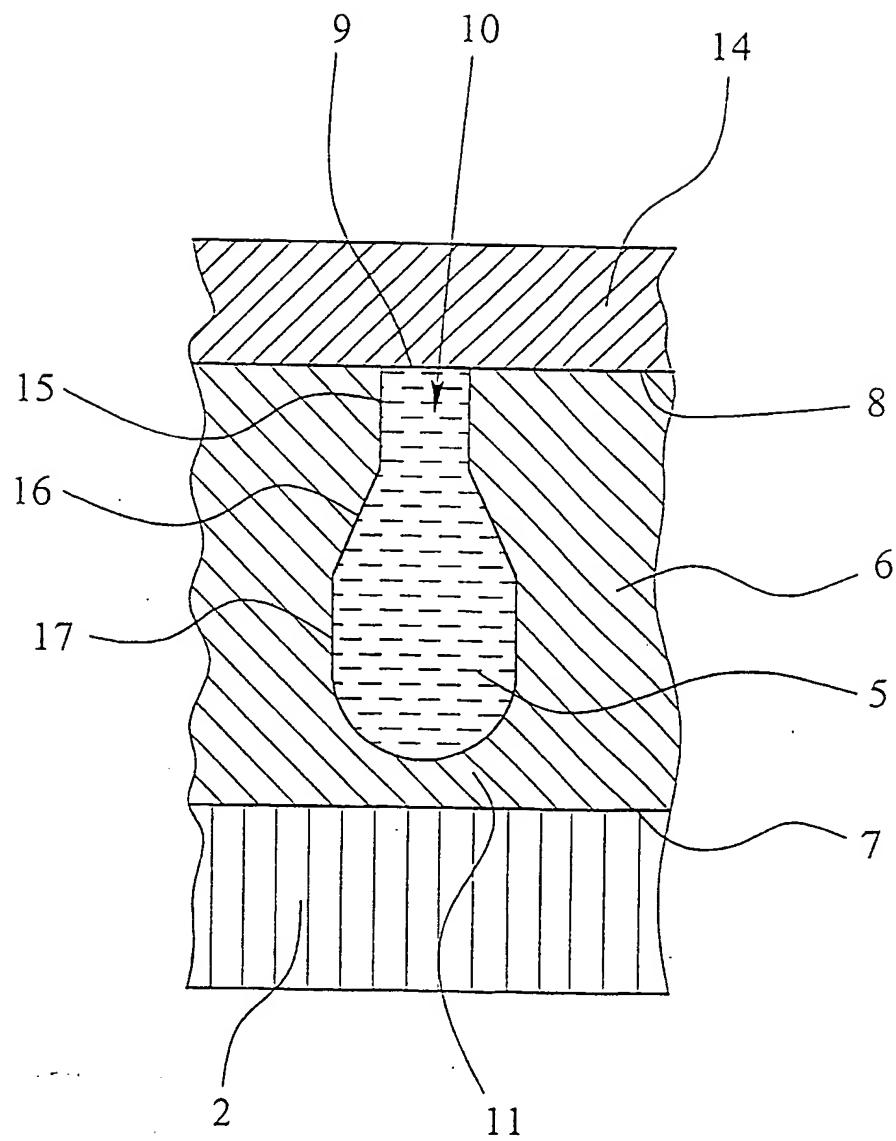


Fig. 5b

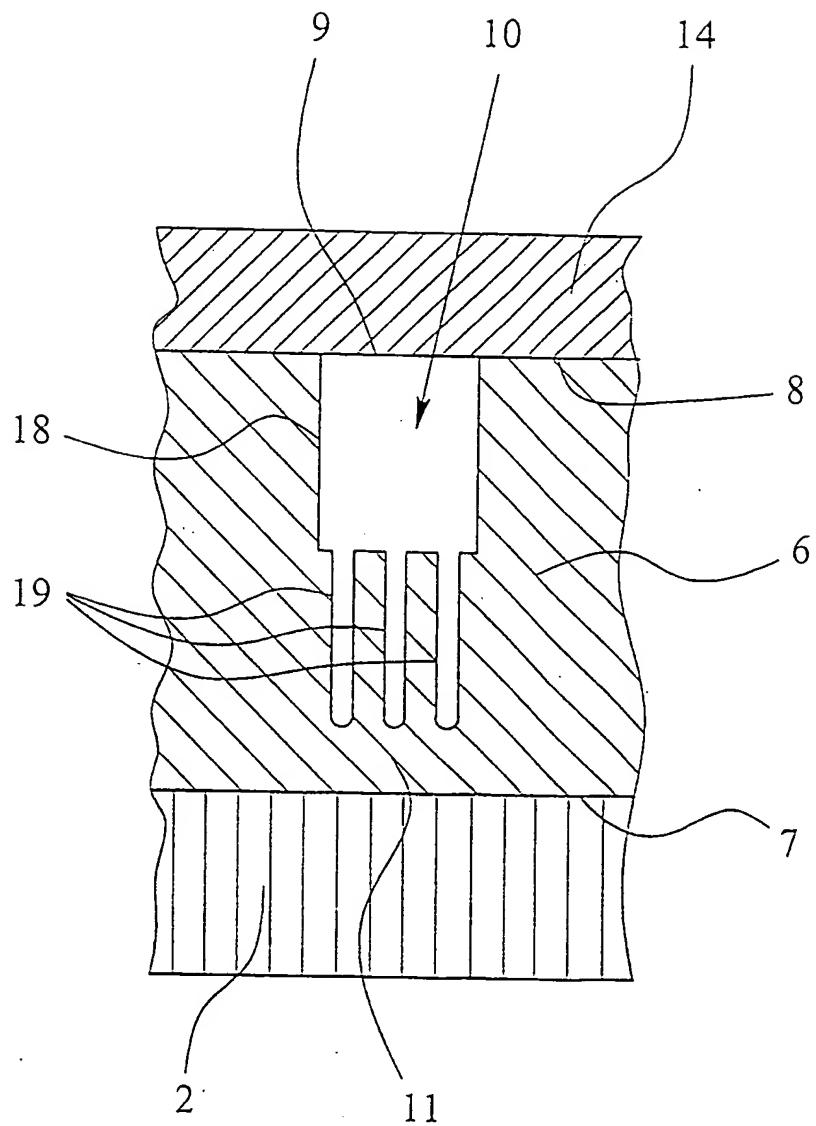


Fig. 5c

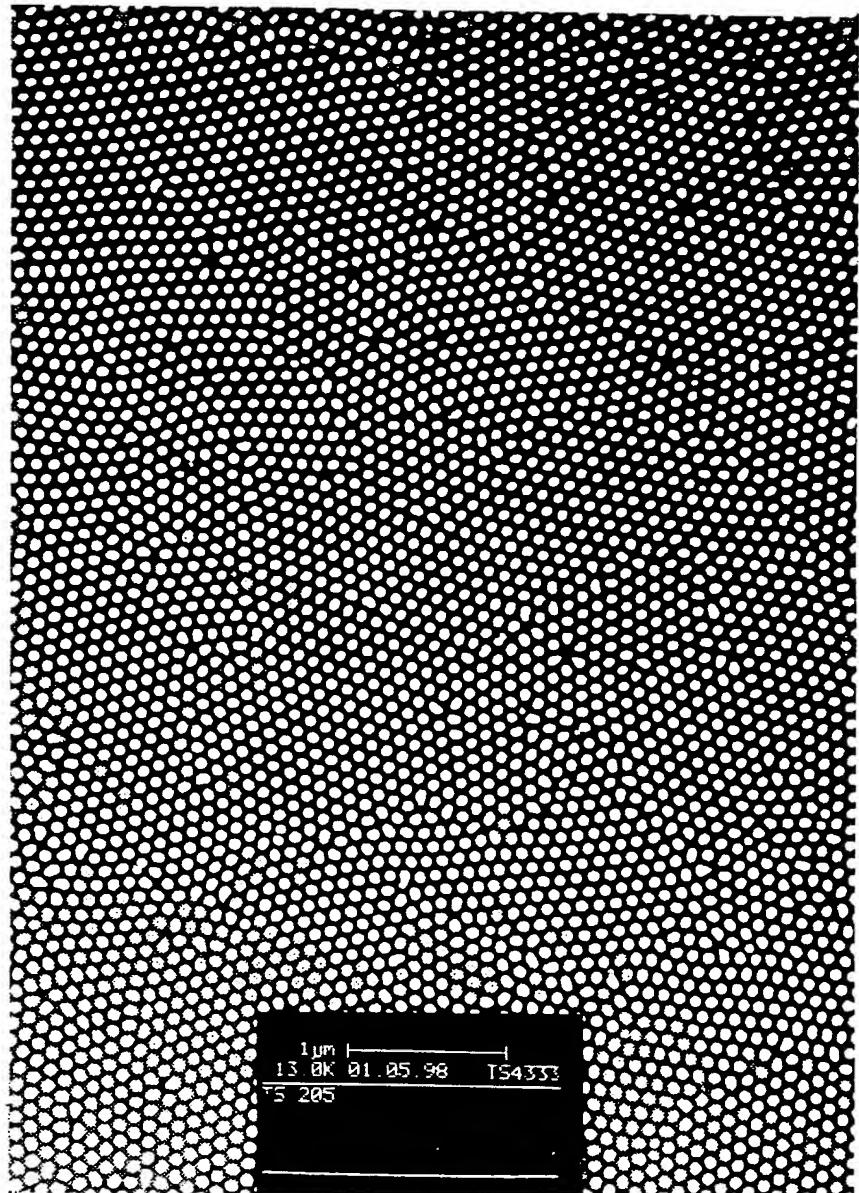


Fig. 6

ERSATZBLATT (REGEL 26)

BEST AVAILABLE COPY

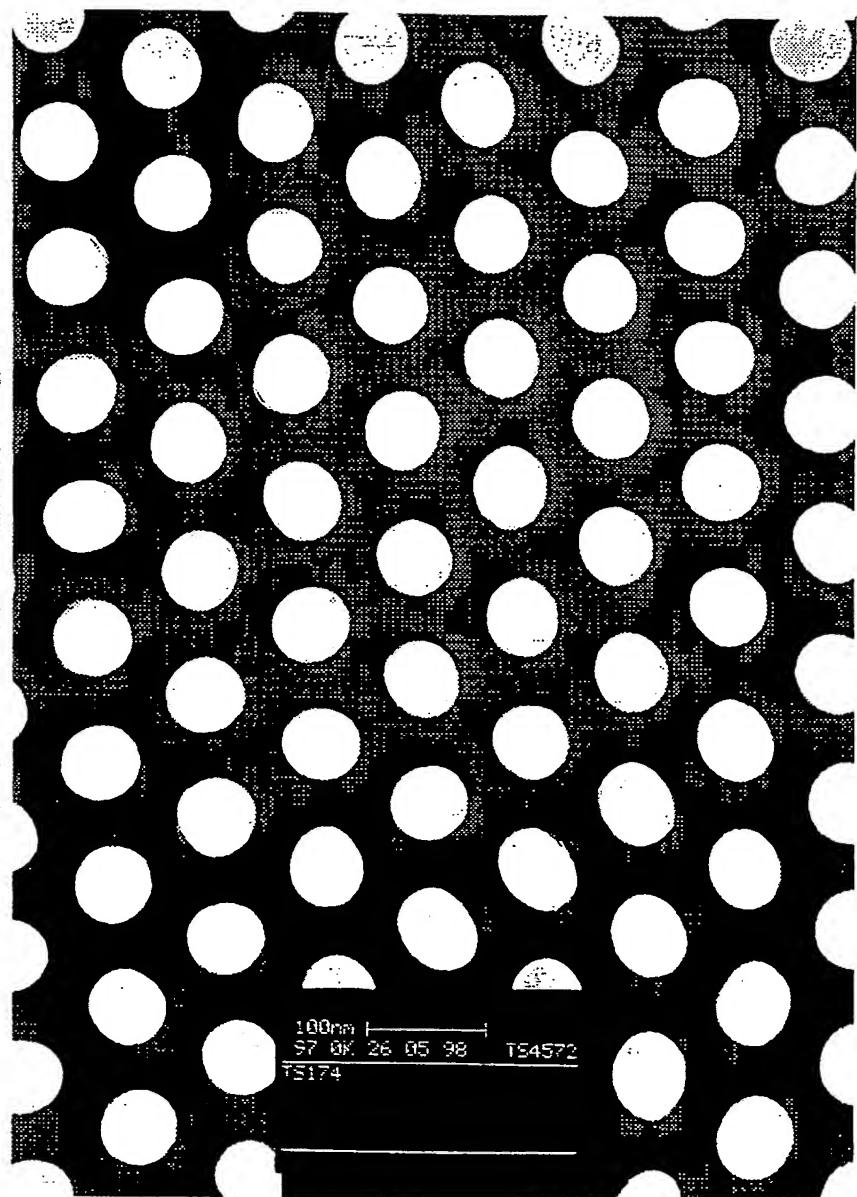


Fig. 7

ERSATZBLATT (REGEL 26)

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Jional Application No

PCT/EP 99/08346

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61L31/14 A61L31/16 A61L31/02

According to International Patent Classification (IPC) or to ooth national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61N C25D A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category <sup>a</sup> | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.                         |
|-----------------------|--|---|
| X                     | DUNN D S ET AL: "Anodized layers on titanium and titanium alloy orthopedic materials for antimicrobial activity applications"<br>MATER MANUF PROCESS; MATERIALS AND MANUFACTURING PROCESSES 1992,<br>vol. 7, no. 1, 1992, pages 123-137,<br>XP000884191<br>abstract<br>--- | 1-14,<br>16-20,<br>23,<br>25-28,<br>30-32, 34 |
| X                     | US 5 769 883 A (PALME II DONALD F ET AL)<br>23 June 1998 (1998-06-23)<br><br>column 3, line 47-51<br>column 11, line 19-41<br>figure 8<br>---  | 1, 2, 4, 7,<br>8, 10, 11,<br>15, 16, 20       |
|                       |  | -/-   |

Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

25 February 2000

09/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muñoz, M

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08346

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                               |
|--|--|-------------------------------|
| Category   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.         |
| X  | CA 2 235 031 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 15 October 1998 (1998-10-15)<br>cited in the application<br>page 7, line 8-13<br>page 7, line 23 -page 8, line 2<br>page 11, line 9-17<br>---  | 1,2,4,7,<br>8,10,11,<br>15,16 |
| P,X  | WO 98 48851 A (DINKELBORG LUDGER ;MIKLAUTZ HERIBERT (DE); NOLL BERNHARD (DE); SCH) 5 November 1998 (1998-11-05)<br>claims<br>---   | 1,25,30                       |
| A  | DE 195 37 872 A (ALT ECKHARD PROF DR) 17 April 1997 (1997-04-17)<br>column 2, line 15-53<br>---  |                               |
| A  | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 1999, no. 12,<br>29 October 1999 (1999-10-29)<br>& JP 11 181596 A (NAGOYA ALUMITE KK),<br>6 July 1999 (1999-07-06)<br>abstract<br>---  | 1,25,30                       |
| A  | SCHULTZE J W ET AL: "Regular nanostructured systems formed electrochemically: deposition of electroactive polybithiophene into porous silicon"<br>ELECTROCHIMICA ACTA,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, BARKING,<br>vol. 40, no. 10, 1 July 1995 (1995-07-01),<br>pages 1369-1383, XP004019809<br>ISSN: 0013-4686<br>page 2 -page 3<br>----- | 1,25,30                       |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 99/08346

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |   | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|---|------------------|
| US 5769883                             | A 23-06-1998     | US 5500013              | A | 19-03-1996       |
|  |                  | US 5968092              | A | 19-10-1996       |
|  |                  | WO 9306792              | A | 15-04-1993       |
|  |                  | US 5551954              | A | 03-09-1996       |
|  |                  | US 5464450              | A | 07-11-1995       |
| CA 2235031                             | A 15-10-1998     | US 5843172              | A | 01-12-1998       |
|  |                  | EP 0875218              | A | 04-11-1998       |
|  |                  | JP 10295823             | A | 10-11-1998       |
| WO 9848851                             | A 05-11-1998     | DE 19724223             | C | 24-12-1998       |
|  |                  | DE 19724229             | C | 01-04-1999       |
|  |                  | DE 19724230             | C | 26-11-1998       |
|  |                  | AU 7910098              | A | 24-11-1998       |
|  |                  | EP 0979108              | A | 16-02-2000       |
|  |                  | NO 995310               | A | 29-10-1998       |
| DE 19537872                            | A 17-04-1997     | NONE                    |   |                  |
| JP 11181596                            | A 06-07-1999     | NONE                    |   |                  |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 99/08346

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b><br>IPK 7 A61L31/14 A61L31/16 A61L31/02  |   |  |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK  |   |  |
| <b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b><br>Recherchierte Mindestpräzisierung (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)<br>IPK 7 A61L A61N C25D A61F  |   |  |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzisierung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen  |   |  |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  |   |  |
| <b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>   |   |  |
| Kategorie*   | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Seitr. Anspruch Nr.  |
| X  | DUNN D S ET AL: "Anodized layers on titanium and titanium alloy orthopedic materials for antimicrobial activity applications"<br>MATER MANUF PROCESS; MATERIALS AND MANUFACTURING PROCESSES 1992,<br>Bd. 7, Nr. 1, 1992, Seiten 123-137,<br>XP000884191<br>Zusammenfassung<br>--- | 1-14, .<br>16-20,<br>23,<br>25-28,<br>30-32, 34                |
| X  | US 5 769 883 A (PALME II DONALD F ET AL)<br>23. Juni 1998 (1998-06-23)<br><br>Spalte 3, Zeile 47-51<br>Spalte 11, Zeile 19-41<br>Abbildung 8<br>---   | 1, 2, 4, 7,<br>8, 10, 11,<br>15, 16, 20<br>-/-                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  |   | <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie |
| <p>* Besonders Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> |   |  |
| "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist   |   |  |
| "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden  |   |  |
| "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  |   |  |
| "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist   |   |  |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  |   | Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts            |
| 25. Februar 2000   |   | 09/03/2000   |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |   | Bevollmächtigter Bediensteter                                  |
|  |   | Muñoz, M   |

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

|   |
|---|
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP 99/08346 |
|---|

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |  |                               |
|--|--|-------------------------------|
| Kategorie*   | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr.            |
| X  | CA 2 235 031 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 15. Oktober 1998 (1998-10-15)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 7, Zeile 8-13<br>Seite 7, Zeile 23 -Seite 8, Zeile 2<br>Seite 11, Zeile 9-17<br>---   | 1,2,4,7,<br>8,10,11,<br>15,16 |
| P,X  | WO 98 48851 A (DINKELBORG LUDGER ;MIKLAUTZ HERIBERT (DE); NOLL BERNHARD (DE); SCH) 5. November 1998 (1998-11-05)<br>Ansprüche<br>---   | 1,25,30                       |
| A  | DE 195 37 872 A (ALT ECKHARD PROF DR) 17. April 1997 (1997-04-17)<br>Spalte 2, Zeile 15-53<br>---  |                               |
| A  | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 1999, no. 12,<br>29. Oktober 1999 (1999-10-29)<br>& JP 11 181596 A (NAGOYA ALUMITE KK),<br>6. Juli 1999 (1999-07-06)<br>Zusammenfassung<br>---   | 1,25,30                       |
| A  | SCHULTZE J W ET AL: "Regular nanostructured systems formed electrochemically: deposition of electroactive polybithiophene into porous silicon"<br>ELECTROCHIMICA ACTA,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, BARKING,<br>Bd. 40, Nr. 10, 1. Juli 1995 (1995-07-01),<br>Seiten 1369-1383, XP004019809<br>ISSN: 0013-4686<br>Seite 2 -Seite 3<br>---- | 1,25,30                       |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

|                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| Int.            | Ordn. Aktenzeichen |
| PCT/EP 99/08346 |                    |

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie  | Datum der<br>Veröffentlichung  |
|--|-------------------------------|--|--|
| US 5769883 A                                       | 23-06-1998                    | US 5500013 A<br>US 5968092 A<br>WO 9306792 A<br>US 5551954 A<br>US 5464450 A                   | 19-03-1996<br>19-10-1996<br>15-04-1993<br>03-09-1996<br>07-11-1995               |
| CA 2235031 A                                       | 15-10-1998                    | US 5843172 A<br>EP 0875218 A<br>JP 10295823 A  | 01-12-1998<br>04-11-1998<br>10-11-1998   |
| WO 9848851 A                                       | 05-11-1998                    | DE 19724223 C<br>DE 19724229 C<br>DE 19724230 C<br>AU 7910098 A<br>EP 0979108 A<br>NO 995310 A | 24-12-1998<br>01-04-1999<br>26-11-1998<br>24-11-1998<br>16-02-2000<br>29-10-1998 |
| DE 19537872 A                                      | 17-04-1997                    | KEINE  |  |
| JP 11181596 A                                      | 06-07-1999                    | KEINE  |  |